

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ECTIEN XR CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS
RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 75 mg**

1.-	Denominación:	21 JUN. 2013	: ECTIEN XR Cápsulas con microgránulos <u>recubiertos</u> de liberación prolongada
	Nombre:		
	N° Ref:	RF 417789/13	
	N° Registro:	F-20043/13	
	Principio Activo:	Firma Profesional: <i>ceval</i>	Venlafaxina (como Clorhidrato)

Forma Farmacéutica: : Cápsulas con microgránulos recubiertos de liberación prolongada.

2.- Presentación y Composición:

ECTIEN XR Cápsulas con microgránulos recubiertos de liberación prolongada 37,5 mg
 Cada cápsula LP con microgránulos recubiertos de liberación prolongada contiene:
 Venlafaxina (como clorhidrato) : 37,5 mg
 Excipientes : Azúcar, Povidona, Talco, Etilcelulosa, Polietilenglicol macrogol, Dibutil Sebacato, Óxido de hierro negro, Dióxido de Titanio, Gelatina, Colorante Amarillo D&C N°10, Colorante Amarillo FD&C N°6 (Amarillo Crepúsculo).

ECTIEN XR Cápsulas con microgránulos recubiertos de liberación prolongada 75 mg
 Cada Cápsula LP con microgránulos recubiertos de liberación prolongada contiene:
 Venlafaxina (como clorhidrato) : 75 mg
 Excipientes : Azúcar, Povidona, Talco, Etilcelulosa, Polietilenglicol macrogol, Dibutil Sebacato, Óxido de hierro negro, Dióxido de Titanio, Gelatina, Colorante Amarillo D&C N°10, Colorante Amarillo FD&C N°6 (Amarillo Crepúsculo).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ECTIEN XR CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 75 mg

ECTIEN XR Cápsulas con microgránulos recubiertos de liberación Prolongada 150 mg

Cada Cápsula LP con microgránulos recubiertos de liberación prolongada contiene:

Venlafaxina (como clorhidrato)

: 150 mg

Excipientes

: Azúcar, Povidona, Talco, Etilcelulosa, Polietilenglicol macrogol, Dibutil Sebacato, Óxido de hierro negro, Dióxido de Titanio, Gelatina, ~~Golorante Amarillo D&C N°10~~, Colorante Amarillo FD&C N°6 (Amarillo Crepúsculo).

3.- Fórmulas:

Fórmula Global:

$C_{17} H_{27} NO_2$

P.M.:

277.4 g/mol

4.- Categoría:

Inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina. Otros antidepresivos. Ansiolítico.

5.- Indicaciones:

Ectien XR se encuentra indicada para: el tratamiento de todos los tipos de depresión incluyendo la depresión con ansiedad asociada; el tratamiento del trastorno o desorden de ansiedad generalizada; prevención del relapso de un episodio de depresión o prevención de la recurrencia de nuevos episodios depresivos. Desorden de ansiedad social (fobia social). Ectien XR está indicado para el tratamiento de desorden de ansiedad social, también conocida como fobia. Tratamiento del trastorno de pánico con o sin agorafobia.

6.- Posología:

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ECTIEN XR CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 75 mg

Ectien XR se debe administrar en una dosis única con alimentos ya sea en la mañana o en la tarde, aproximadamente a la misma hora cada día. Cada cápsula se debe tragar entera con líquido, no se debe dividir, moler, masticar o colocar en el agua, o bien puede abrirse la cápsula con cuidado, volcar el contenido en una cuchara e ingerirlo de inmediato sin masticar, seguido de un vaso de agua para asegurar la completa deglución de los gránulos.

Tratamiento inicial: Depresión: Para la mayoría de los pacientes, la dosis inicial de Ectien XR recomendada es 75 mg/día, administrada en una dosis única.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, sólo deben realizarse aumentos de la dosis tras una evaluación clínica (ver sección 4.4).

Debe mantenerse la dosis efectiva menor.

Los incrementos de la dosis deben ser en aumentos de hasta 75 mg/día, de acuerdo con la necesidad, **pueden realizarse a intervalos de 2 semanas o más. Si está justificado clínicamente debido a una gravedad de los síntomas, pueden realizarse aumentos de la dosis a intervalos más frecuentes, y se debe hacer a intervalos no menores de 4 días**, ya que los niveles plasmáticos en estado estable de Ectien XR y de su mayor metabolito se alcanzan en la mayoría de los pacientes en el día 4. Las dosis promedio son alrededor de 140-180 mg/día. No se conoce si se necesitan o no dosis más altas de Ectien XR para los pacientes severamente depresivos; sin embargo, la experiencia con dosis más altas que 225 mg/día es muy limitada.

Tratamiento de mantención para la depresión: Usualmente, la dosis para la prevención del relapso o para la prevención de la recurrencia de un nuevo episodio es similar a la usada durante el tratamiento inicial. Los pacientes deberían ser reevaluados regularmente con el fin de evaluar el beneficio de la terapia a largo plazo.

Desorden de ansiedad generalizada (GAD): Para la mayoría de los pacientes, la dosis inicial de Ectien XR recomendada es 75 mg/día, administrada en una dosis única. En pacientes ambulatorios con GAD, la dosis inicial de Ectien XR fue 75 mg/día. Aunque la relación entre dosis y respuesta de efectividad en GAD no se ha establecido claramente en estudios de dosis fija, ciertos pacientes que no responden a la dosis inicial de 75 mg/día se pueden beneficiar si la dosis se aumenta a un máximo de aproximadamente 225 mg/día. Los incrementos de la dosis deben ser en aumentos de hasta 75 mg/día, de acuerdo con la necesidad, a intervalos de aproximadamente 2 semanas o más, pero nunca menores de 4 días.

Trastorno de pánico: Se recomienda administrar dosis únicas iniciales de 37,5 mg/día de Ectien XR durante 7 días. En pacientes ambulatorios con trastorno de

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ECTIEN XR CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 75 mg

pánico, se administran dosis iniciales de 37.5 mg/día durante 7 días, seguidas de dosis de 75 mg/día y posteriores aumentos semanales de 75 mg/día, hasta una dosis máxima de 225 mg/día. Si bien con dosis fijas no se puede establecer en forma clara una relación dosis-respuesta de la eficacia en pacientes con trastorno de pánico, es posible que en algunos pacientes que no respondan a la dosis de 75 mg diarios sea conveniente aumentarla hasta un máximo de aproximadamente 225 mg diarios. La dosis deberá aumentarse en incrementos de hasta 75 mg/día, según sea necesario, y a intervalos no inferiores a 7 días

Pacientes con disfunción hepática: Dada la disminución en el clearance y en el aumento de la vida media de eliminación tanto de Ectien XR como de ODV que se observa en pacientes con cirrosis hepática comparados con sujetos normales, se recomienda que la dosis inicial se reduzca en un 50% en pacientes con daño hepático moderado. **Sin embargo, debido a la variabilidad interindividual en el aclaramiento, puede ser deseable la individualización de la dosificación.**

Pacientes con disfunción renal: Dada la disminución en el clearance y en el aumento de la vida media de eliminación tanto de Ectien XR como de ODV que se observa en pacientes con daño renal **leve a moderada** (VFG=10-70 ml/min.) comparado con sujetos normales, se recomienda que la dosis diaria total se reduzca en un 25-50%. En los pacientes que están en hemodiálisis, se recomienda que la dosis diaria total se reduzca en 50% y que la dosis se mantenga hasta que el tratamiento de diálisis se complete (4 hs.). **Sin embargo, debido a la variabilidad interindividual en el aclaramiento, puede ser deseable la individualización de la dosificación.**

Pacientes mayores: No se recomienda ajuste de dosis en pacientes mayores solamente **basándose únicamente en la edad del paciente**, sobre la base de la edad. Sin embargo, al igual que con cualquiera otra droga para el tratamiento de la depresión o desorden de ansiedad generalizado, el tratamiento de pacientes mayores se debe hacer con cautela y **siempre debe usarse la menor dosis efectiva**. Cuando se individualiza la dosis, se recomienda extremo cuidado, **monitorizando a los pacientes**, cuando se incrementa la dosis.

Mantenimiento/tratamiento extendido: No se cuenta con suficiente información que indique por cuanto tiempo se deben tratar los pacientes con depresión o desorden de ansiedad generalizado, trastornos de ansiedad social o trastornos de pánico, con Ectien XR. Sin embargo, por lo general se acepta que el tratamiento farmacológico para los episodios agudos de depresión deben continuar por hasta 6 meses o más. No se conoce si la dosis de antidepresivo necesaria para inducir la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ECTIEN XR CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 75 mg

remisión es idéntica a la dosis necesaria para mantener la eutimia. En los pacientes con desorden de ansiedad generalizada, no existen datos de eficacia más allá de 8 semanas de tratamiento. La necesidad de continuar la medicación en pacientes con GAD que mejoran con el tratamiento, se debe reevaluar periódicamente.

Discontinuación de Ectien XR: Cuando se discontinúa Ectien XR después de más de 1 semana de terapia, generalmente se recomienda que la dosis se disminuya gradualmente para minimizar los riesgos de síntomas de discontinuación. En caso de haberse administrado Ectien XR durante más de 6 semanas, la disminución de la dosis deberá llevarse a cabo durante por lo menos un período de 2 semanas. La disminución gradual se alcanzó reduciendo la dosis diaria en 75 mg a intervalos de 1 semana. Se puede necesitar una individualización de la disminución gradual. El período requerido de reducción dependerá de la dosis empleada, la duración del tratamiento y la respuesta del paciente. Los efectos de discontinuación revelaron los siguientes 6 eventos que ocurrieron en una incidencia de a lo menos 3% en depresión: vértigo, sequedad bucal, insomnio, náuseas, nerviosismo y sudoración. Los siguientes 9 eventos ocurrieron en una incidencia de a lo menos 3% en GAD: anorexia, diarrea, vértigo, sequedad bucal, insomnio, náuseas, nerviosismo, somnolencia y sudoración.

7.- Farmacología:

Mecanismo de acción:

El mecanismo de la acción antidepresiva de Venlafaxina se asocia con la potenciación de la actividad de los neurotransmisores en el sistema nervioso central. Tanto la Venlafaxina como su metabolito activo O-desmetilVenlafaxina (ODV) son potentes inhibidores de la recaptación neuronal de serotonina y norepinefrina y débiles de la recaptación de dopamina. La Venlafaxina y ODV no tienen, in vitro, una afinidad significativa por los receptores muscarínicos, histaminérgicos o alfa1-adrenérgicos. Su actividad farmacológica en estos receptores, según hipótesis, está asociada con los diversos efectos anticolinérgicos, sedativos y cardiovasculares observados con otros psicotrópicos.

La Venlafaxina y ODV no poseen actividad inhibitoria de la monoaminooxidasa (MAO).

8.- Farmacocinética:

La absorción de Venlafaxina es amplia (92%) y no se modifica por las comidas, es metabolizada en el hígado y la O-desmetilVenlafaxina es el único metabolito principal.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ECTIEN XR CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 75 mg

La principal vía de eliminación de la Venlafaxina y sus metabolitos es la excreción renal: aproximadamente el 87% de la dosis se recupera en la orina dentro de las 48 horas como Venlafaxina sin cambios (5%), ODV no conjugada (29%), ODV conjugada (26%) y otros metabolitos menores inactivos (27%).

La biodisponibilidad relativa de la Venlafaxina a partir de un comprimido fue del 100% en comparación con la solución oral.

La unión proteica plasmática de Venlafaxina es del $27\% \pm 2\%$ con concentraciones entre 2,5 a 2215 ng/ml y de ODV es de $30\% \pm 12\%$ con concentraciones entre 100 y 500 ng/ml, valores que desechan la inducción de interacciones con venlafaxina.

Las concentraciones plasmáticas en estado estable de Venlafaxina y ODV se lograron dentro de los 3 días de la terapia con dosis múltiples.

La cinética del fármaco y su metabolito es lineal con dosis diarias de 75 a 450 mg.

La depuración plasmática de Venlafaxina y ODV en estado estable es de $1,3 \pm 0,6$ y $0,4 \pm 0,2$ L/h.kg respectivamente; y el volumen de distribución en estado estable es $7,5 \pm 3,7$ L/kg y $5,7 \pm 1,8$ L/kg, respectivamente.

Su vida media de Venlafaxina y ODV es de 5 y 11 horas respectivamente.

Aproximadamente el 2% se excreta en las heces.

9.- Información para su prescripción:

Precauciones y advertencias especiales.

Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico

La depresión se asocia con un riesgo incrementado de pensamientos suicidas, autoagresión y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se alcanza una remisión significativa. Dado que dicha mejoría puede no alcanzarse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente vigilados durante ese periodo hasta que se produzca tal mejoría. La experiencia clínica indica que el riesgo de suicidalidad puede aumentar cuando comienza a mejorar el cuadro clínico.

Otros estados psiquiátricos para los que se prescribe Ectien XR también pueden asociarse con un aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estos estados pueden ser comórbidos con el trastorno depresivo mayor. Por tanto, deben observarse las mismas precauciones adoptadas cuando se tratan pacientes con trastorno depresivo mayor al tratar pacientes con otros trastornos psiquiátricos.

Se sabe que los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio, o aquellos que presentan un grado significativo de ideación suicida previa al inicio del tratamiento, tienen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intento de suicidio, por lo que deben ser cuidadosamente vigilados durante el tratamiento. ~~Un metaanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo de fármacos antidepressivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento~~

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ECTIEN XR CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 75 mg

~~del riesgo de comportamiento suicida con antidepresivos en comparación con placebo en pacientes de menos de 25 años de edad.~~

En un análisis de 24 estudios clínicos a corto plazo (4 meses), que involucraron a 4400 pacientes niños con depresión mayor, desorden obsesivo-compulsivo u otras alteraciones psiquiátricas, placebo controlados, quienes fueron tratados con antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y antidepresivos de otra clase, se observó un incremento del doble en riesgo de suicidio del grupo que recibió el antidepresivo versus el grupo que recibió placebo (4% versus 2%).

Antes de iniciar la terapia con un antidepresivo se deben investigar cuidadosamente los antecedentes psiquiátricos del paciente, incluyendo historia familiar y personal de suicidios y desorden bipolar.

La estrecha supervisión de los pacientes, y en particular de aquellos con alto riesgo, debe acompañar a la terapia farmacológica especialmente en el inicio del tratamiento y tras los cambios de dosis. Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de monitorizar cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento y buscar consejo médico inmediatamente si se presentan estos síntomas.

Uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad

~~Dobupal no debe usarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años de edad. Los comportamientos suicidas (intentos de suicidio y pensamientos suicidas), y la hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento oposicionista e ira) fueron constatados con más frecuencia en ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo. Si se adoptase no obstante la decisión, sobre la base de las pruebas médicas, de efectuar el tratamiento, deberá supervisarse cuidadosamente en el paciente la aparición de síntomas suicidas. Además, carecemos de datos sobre la seguridad a largo plazo en niños y adolescentes por lo que se refiere al crecimiento, el desarrollo madurativo cognitivo y conductual.~~

Este medicamento no debe administrarse a menores de 18 años de edad. Se ha visto que el uso de antidepresivos en niños y adolescentes aumenta el riesgo de pensamientos y conductas suicidas.

Síndrome serotoninérgico

Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, puede producirse el síndrome serotoninérgico, una condición potencialmente mortal, con el tratamiento con venlafaxina, particularmente con el uso concomitante de otros agentes, tales como inhibidores de la MAO, que pueden afectar a los sistemas de neurotransmisión serotoninérgica (ver secciones *Contraindicaciones y Interacción con otros*

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ECTIEN XR CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 75 mg

medicamentos y otras formas de interacción).

Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios del estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, tensión arterial lábil, hipertermia), aberraciones neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, descoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea).

Glaucoma de ángulo estrecho

Puede producirse midriasis en asociación con venlafaxina. Se recomienda vigilar estrechamente a los pacientes con presión intraocular elevada o pacientes con riesgo de padecer glaucoma agudo de ángulo estrecho (glaucoma agudo de ángulo cerrado).

Tensión arterial

Se han notificado frecuentemente aumentos de la tensión arterial con Venlafaxina relacionados con la dosis. En algunos casos, durante el período post-comercialización, se ha notificado tensión arterial gravemente elevada que requirió tratamiento inmediato. Debe examinarse cuidadosamente a todos los pacientes para detectar tensión arterial elevada e hipertensión preexistente antes del inicio del tratamiento. Debe tenerse precaución en pacientes cuyas condiciones subyacentes puedan verse comprometidas por aumentos en la tensión arterial, por ejemplo, aquellos con función cardíaca afectada.

Frecuencia cardíaca

Pueden producirse aumentos en la frecuencia cardíaca, particularmente con dosis elevadas. Debe tenerse precaución en pacientes cuyas condiciones subyacentes puedan verse comprometidas por aumentos en la frecuencia cardíaca.

Cardiopatía y riesgo de arritmia

No se ha evaluado el uso de Venlafaxina en pacientes con un historial reciente de infarto de miocardio o cardiopatía inestable. Por ello, deberá evitarse su uso en estos pacientes.

En la experiencia tras la comercialización, se han notificado arritmias cardíacas mortales con el uso de venlafaxina, especialmente con sobredosis. Debe considerarse el balance riesgo-beneficio antes de recetar Ectien XR a pacientes con riesgo elevado de arritmia cardíaca grave.

Convulsiones

Pueden aparecer convulsiones en el tratamiento con venlafaxina. Al igual que con todos los agentes antidepresivos deberá administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones y ~~deben vigilarse estrechamente~~ los pacientes

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ECTIEN XR CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 75 mg

correspondientes. Debe interrumpirse el tratamiento si cualquier paciente desarrolla crisis.

Hiponatremia

Durante el tratamiento con venlafaxina, pueden aparecer casos de hiponatremia y/o síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). Esto se ha notificado con más frecuencia en pacientes con depleción de volumen o deshidratados. Pacientes ancianos, pacientes tratados con diuréticos y pacientes que tienen depleción de volumen por otra causa pueden tener un mayor riesgo de experimentar este acontecimiento.

Sangrado anormal

Los medicamentos que inhiben la captación de serotonina pueden conducir a una reducción de la función plaquetaria. El riesgo de sangrados cutáneos y de mucosas, incluyendo hemorragia gastrointestinal, puede aumentar en pacientes que toman venlafaxina. Al igual que con otros inhibidores de recaptación de serotonina, debe usarse Ectien XR con precaución en pacientes con predisposición a hemorragias, incluyendo los pacientes que están tomando anticoagulantes e inhibidores plaquetarios.

Colesterol sérico

Se registraron aumentos clínicamente relevantes de colesterol sérico en el 5,3% de los pacientes tratados con Venlafaxina y el 0,0% de los pacientes tratados con placebo tratados durante al menos 3 meses en ensayos clínicos controlados por placebo. Deben considerarse mediciones de los niveles de colesterol sérico durante el tratamiento a largo plazo.

Administración conjunta con agentes para la pérdida de peso

No se ha establecido la seguridad y eficacia del tratamiento con Ectien XR en combinación con agentes para perder peso, incluyendo fentermina. No se recomienda la administración conjunta de Venlafaxina y agentes para la pérdida de peso. Ectien XR no está indicada para la pérdida de peso sola o en combinación con otros productos.

Manía/hipomanía

Puede producirse manía/hipomanía en una pequeña proporción de pacientes con trastornos del estado de ánimo que han recibido agentes antidepresivos, incluyendo venlafaxina. Al igual que con otros agentes antidepresivos, Ectien XR debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes o antecedentes familiares de trastorno bipolar.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ECTIEN XR CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 75 mg

Agresividad

Puede producirse agresividad en un pequeño número de pacientes que han recibido antidepresivos, incluyendo venlafaxina. Esto se ha notificado con el inicio, los cambios de la dosis y la interrupción del tratamiento.

Al igual que con otros antidepresivos, debe usarse Ectien XR con precaución en pacientes con historia de agresión.

Interrupción del tratamiento

Los síntomas de retirada cuando se interrumpe el tratamiento son frecuentes, particularmente si la interrupción es repentina (ver sección *Reacciones adversas*). En los ensayos clínicos, se produjeron acontecimientos adversos observados al interrumpir el tratamiento (durante la disminución progresiva de la dosis y tras la disminución progresiva de la dosis) en aproximadamente el 35% de los pacientes tratados con Venlafaxina y el 17% de los pacientes que tomaban placebo.

El riesgo de síntomas de retirada puede depender de diversos factores, incluyendo la duración y la dosis del tratamiento y la tasa de reducción de la dosis. Mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblores y cefalea son las reacciones notificadas más comúnmente. Generalmente, estos síntomas son de leves a moderados; sin embargo, en algunos pacientes pueden ser de intensidad grave. Normalmente se producen en los primeros días de interrupción del tratamiento, pero ha habido casos muy poco frecuentes de tales síntomas en pacientes a los que se les ha olvidado inadvertidamente una dosis. Generalmente, estos síntomas son autolimitados y normalmente se resuelven en el plazo de 2 semanas, aunque en algunos individuos pueden prolongarse (2 – 3 meses o más). Por tanto, se aconseja que se disminuya gradualmente la dosis de Venlafaxina cuando se interrumpa el tratamiento a lo largo de un periodo de varias semanas o meses, según las necesidades del paciente (ver sección *Posología y forma de administración*).

Acatisia / agitación psicomotriz

El uso de Venlafaxina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una agitación subjetivamente molesta o desagradable y la necesidad de moverse acompañada con frecuencia por una incapacidad para sentarse o permanecer de pie. Esto es más probable que se produzca en el plazo de las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes que desarrollan estos síntomas, el aumento de la dosis puede ser perjudicial.

Sequedad bucal

Se ha notificado en el 10% de pacientes tratados con Venlafaxina sequedad bucal. Ya que esto puede incrementar el riesgo de caries, se debe aconsejar a los

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ECTIEN XR CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 75 mg

pacientes sobre la importancia de la higiene bucal.

Diabetes

En pacientes con diabetes, el tratamiento con Venlafaxina puede alterar el control glicérico. Tanto insulina como antidiabéticos orales pueden necesitar ser ajustadas sus dosis.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o cualquiera de los excipientes.

Está contraindicado el tratamiento concomitante con inhibidores de monoaminoxidasa (IMAO) irreversibles debido al riesgo de síndrome serotoninérgico con síntomas tales como agitación, temblores e hipertermia. La Venlafaxina no debe iniciarse durante al menos 14 días tras interrumpir un tratamiento con un IMAO irreversible.

La Venlafaxina debe interrumpirse durante al menos 7 días antes de iniciar el tratamiento con un IMAO irreversible (ver secciones *Advertencias y precauciones especiales de empleo* y *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Embarazo

No hay datos adecuados del uso de Venlafaxina en mujeres embarazadas.

Los estudios con animales han demostrado toxicidad en la reproducción (ver sección *Datos preclínicos sobre seguridad*). Se desconoce el riesgo potencial para seres humanos. Ectien XR sólo debe administrarse a mujeres embarazadas si los beneficios esperados compensan cualquier posible riesgo.

Al igual que con otros inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS/ISRN), pueden producirse síntomas de retirada en recién nacidos si se usa Venlafaxina hasta o poco antes del parto. Algunos recién nacidos expuestos a Venlafaxina a finales del tercer trimestre han desarrollado complicaciones que requieren alimentación mediante sonda nasogástrica, ayuda respiratoria u hospitalización prolongada. Tales complicaciones pueden surgir inmediatamente tras el parto.

Pueden observarse los siguientes síntomas en los recién nacidos si la madre ha usado un ISRS/ISRN al final del embarazo; irritabilidad, temblores, hipotonía, llantos persistentes y dificultad para la succión o para dormir. Estos síntomas pueden deberse o bien a efectos serotoninérgicos o a síntomas de exposición. En la mayoría de los casos, estas complicaciones se observan inmediatamente o en el plazo de 24 horas tras el parto.

Lactancia

Ectien XR y su metabolito activo, O-desmetilvenlafaxina, se excretan en la leche materna. No puede excluirse un riesgo para el lactante. Por tanto, debe tomarse una

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ECTIEN XR CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 75 mg

decisión sobre si continuar / interrumpir la lactancia o continuar / interrumpir el tratamiento con Venlafaxina teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Advertencias:

De la experiencia recogida hasta el momento, se desprende que, en pacientes que reciben antidepresivos con propiedades farmacológicas similares a la Ectien XR en combinación con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), se han registrado reacciones graves y, en algunos casos, fatales. También se han registrado similares en pacientes que acababan de suspender los antidepresivos tricíclicos y comenzaban con IMAO. En consecuencia, dado que hasta el momento no se ha evaluado la utilización combinada de venlafaxina e inhibidores de la monoaminoxidasa y que la Ectien XR es un inhibidor tanto de la norepinefrina como de la recaptación de serotonina, se recomienda, no sólo evitar el uso concomitante de estos medicamentos, sino también dejar transcurrir un periodo de 14 días, después de la suspensión de los IMAO, antes de iniciar un tratamiento con venlafaxina. De la misma manera, en función de la vida media de la venlafaxina y de su metabolito activo (no poseen, vidas medias prolongadas), se recomienda dejar transcurrir un lapso de por lo menos siete días después de haber suspendido la administración de Ectien XR antes de iniciar el tratamiento con un inhibidor de la monoaminoxidasa

Interacciones:

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

IMAO irreversibles no selectivos

Ectien XR no debe usarse en combinación con IMAO irreversibles no selectivos. Ectien XR no debe iniciarse durante al menos 14 días tras la interrupción del tratamiento con un IMAO irreversible no selectivo. Ectien XR debe interrumpirse durante al menos 7 días antes de comenzar el tratamiento con un IMAO irreversible no selectivo (ver secciones *Contraindicaciones* y *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

Inhibidor de MAO-A selectivo reversible (moclobemida)

Debido al riesgo de síndrome serotoninérgico, no se recomienda la combinación de Ectien XR con un IMAO reversible y selectivo, tal como moclobemida. Tras el tratamiento con un inhibidor de la MAO reversible, puede realizarse un periodo de retirada inferior a 14 días antes del inicio del tratamiento con venlafaxina. Se recomienda que se interrumpa la Ectien XR durante al menos 7 días antes de comenzar el tratamiento con un IMAO reversible (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ECTIEN XR CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 75 mg

IMAO no selectivo, reversible (linezolid)

El antibiótico linezolid es un IMAO no selectivo y reversible débil y no debe administrarse a pacientes tratados con Ectien XR (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

Se han notificado reacciones adversas graves en pacientes que habían interrumpido recientemente el tratamiento con un IMAO y habían comenzado tratamiento con venlafaxina, o que interrumpieron el tratamiento con Ectien XR recientemente antes de comenzar tratamiento con IMAO. Estas reacciones incluyeron temblor, mioclonía, sudoración, náuseas, vómitos, sofocos, vértigo e hipertermia con cuadros semejantes al síndrome neuroléptico maligno, convulsiones y muerte.

Síndrome serotoninérgico

Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, puede producirse el síndrome serotoninérgico con el tratamiento con venlafaxina, particularmente con el uso concomitante de otros agentes que pueden afectar al sistema de neurotransmisión serotoninérgica (incluyendo triptanes, ISRS, ISRN, litio, sibutramina, tramadol o hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]), con fármacos que afectan al metabolismo de la serotonina (incluyendo los IMAO), o con precursores de la serotonina (tales como aportes complementarios de triptófano).

Si el tratamiento concomitante de Ectien XR con un ISRS, un ISRN o un agonista de receptores serotoninérgicos (triptanes) está justificado clínicamente, se recomienda la observación cuidadosa del paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento y los aumentos de dosis. No se recomienda el uso concomitante de Ectien XR con precursores de serotonina (tales como aportes complementarios de triptófano) (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

Sustancias activas sobre el SNC

El riesgo de usar Ectien XR en combinación con otras sustancias activas sobre el SNC no se ha evaluado sistemáticamente. En consecuencia, se recomienda precaución cuando se toma Ectien XR en combinación con otras sustancias activas sobre el SNC.

Etanol

Se ha demostrado que la Ectien XR no incrementa el deterioro de capacidades mentales y motoras producido por el etanol. Sin embargo, al igual que con todas las sustancias activas sobre el SNC, se deberá advertir a los pacientes que eviten el consumo de alcohol.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ECTIEN XR CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 75 mg

Efecto de otros medicamentos sobre la venlafaxina

Ketoconazol (Inhibidor de CYP3A4)

Un estudio farmacocinético con ketoconazol en metabolizadores lentos (ML) y rápidos (MR) de CYP2D6 dio como resultado un AUC superior de Ectien XR (del 70% y del 21% en pacientes ML y MR de CYP2D6, respectivamente) y O-desmetilEctien XR (del 33% y del 23% en pacientes ML y MR de CYP2D6, respectivamente) tras la administración de ketoconazol. El uso concomitante de inhibidores de CYP3A4 (por ejemplo, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, voriconazol, posaconazol, ketoconazol, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina) y Ectien XR puede aumentar los niveles de Ectien XR y O-desmetilvenlafaxina. Por tanto, se recomienda precaución si el tratamiento de un paciente incluye un inhibidor de CYP3A4 y Ectien XR de forma concomitante.

Efecto de Ectien XR sobre otros medicamentos

Litio

Puede producirse el síndrome serotoninérgico con el uso concomitante de Ectien XR y litio (ver síndrome serotoninérgico).

Diazepam

Ectien XR no tiene efectos sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de diazepam y su metabolito activo, desmetildiazepam. Diazepam no parece afectar la farmacocinética tanto de Ectien XR como de O-desmetilvenlafaxina. Se desconoce si existe una interacción farmacocinética y/o farmacodinámica con otras benzodiazepinas.

Imipramina

Ectien XR no afectó las farmacocinéticas de imipramina y 2-OH-imipramina. Hubo un aumento dependiente de la dosis del AUC de 2-OH-desipramina de 2,5 a 4,5 veces cuando se administraron diariamente de 75 mg a 150 mg de venlafaxina. Imipramina no alteró las farmacocinéticas de Ectien XR ni de O-desmetilvenlafaxina. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción. Debe tenerse precaución con la coadministración de Ectien XR e imipramina.

Haloperidol

Un estudio farmacocinético realizado con haloperidol mostró un descenso del 42% en el aclaramiento oral total, un incremento del 70% en el AUC, un incremento del 88% en la $C_{máx}$, pero no afectó a la semivida del mismo. Esto deberá ser tenido en cuenta en pacientes que reciban haloperidol y Ectien XR de forma concomitante. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción.

Risperidona

Ectien XR incrementó el AUC de risperidona en un 50% pero no alteró significativamente el perfil farmacocinético de la cantidad total de principio activo (risperidona más 9-hidroxisperidona). Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ECTIEN XR CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 75 mg

Metoprolol

La administración concomitante de Ectien XR y metoprolol llevada a cabo en un estudio de interacción farmacocinética de ambos medicamentos en voluntarios sanos dio lugar a un incremento de, aproximadamente, un 30% - 40% de las concentraciones plasmáticas de metoprolol sin que se alterasen las concentraciones plasmáticas de su metabolito activo, α -hidroximetoprolol. Se desconoce la relevancia clínica de este hecho en los pacientes hipertensos. El metoprolol no alteró el perfil farmacocinético de la Ectien XR o de su metabolito activo, O-desmetilvenlafaxina. Debe tenerse precaución con la coadministración de Ectien XR y metoprolol.

Indinavir

Un estudio farmacocinético realizado con indinavir ha mostrado una disminución del 28% en el AUC y del 36% en la $C_{m\acute{a}x}$ para indinavir. Indinavir no afectó la farmacocinética de Ectien XR y O-desmetilvenlafaxina. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción.

10.- Reacciones Adversas:

En los estudios clínicos las reacciones adversas registradas con mayor frecuencia ($> 1/10$) fueron náuseas, dolor de cabeza y sudoración (incluyendo sudores nocturnos). A continuación se enumeran las reacciones adversas por orden de frecuencia y clasificadas por órganos y sistemas.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), desconocida (no puede estimarse a partir de datos disponibles).

Sistema corporal	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Desconocida
Hematológico / Linfático			Equimosis, Hemorragia gastrointestinal		Sangrado de mucosas, tiempo de sangrado prolongado, trombocitopenia, discrasias sanguíneas (incluyendo agranulocitosis, anemia aplásica, neutropenia y parestropenia)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ECTIEN XR CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS
RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 75 mg**

Metabólico / Nutricional		Aumento del colesterol sérico, Pérdida de peso	Aumento de peso		Alteraciones de las pruebas de funcionalidad hepática, Hiponatremia, Hepatitis, Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), Aumento de prolactina
Nervioso	Sequedad de boca (10,0%), Cefalea (30,3%)*	Sueños anormales, Disminución de la libido, Mareos, Aumento del tono muscular (hipertonía), Insomnio, Nerviosismo, Parestesia, Sedación, Temblores, Confusión, Despersonalización	Apatía, Alucinaciones, Mioclonias, Agitación, Alteración del equilibrio y coordinación	Acatisia / Agitación psicomotriz, Convulsión, Reacción maniaca	Síndrome neuroléptico maligno (SNM), Síndrome serotoninérgico, Delirio, Reacciones extrapiramidales (incluyendo distonía y discinesia), Discinesia tardía, ideación y comportamientos suicidas**
Órganos de los sentidos		Anomalías en la acomodación, Midriasis, Trastornos visuales	Percepción alterada del gusto, Acúfenos		Glaucoma de ángulo cerrado
Cardiovascular		Hipertensión, Vasodilatación (principalmente sofocos / calores), Palpitaciones	Hipotensión postural, Síncope, Taquicardia		Hipotensión, prolongación de QT, Fibrilación ventricular, Taquicardia ventricular (incluyendo

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ECTIEN XR CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 75 mg

					torsade de pointes)
Respiratorio		Bostezos			Eosinofilia pulmonar
Digestivo	Náuseas (20,0%)	Disminución del apetito (anorexia), Estreñimiento, Vómitos	Bruxismo, Diarrea		Pancreatitis
Piel	Sudoración (incluyendo sudores nocturnos) [12,2%]		Erupción cutánea, Alopecia		Eritema multiforme, Necrosis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, Prurito, Urticaria
Musculoesquelético					Rabdomiolisis
Genitourinario		Eyacuación / orgasmo anómalos (varones), Anorgasmia, Disfunción eréctil (impotencia), Afectación de la micción (principalmente dificultad para iniciar la micción), trastornos menstruales asociados con aumento del sangrado o aumento del sangrado irregular (por ejemplo, menorragia, metrorragia), Polaquiuria	Orgasmo anómalo (mujeres), Retención urinaria		

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ECTIEN XR CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 75 mg

Cuerpo como conjunto		Astenia (fatiga), Escalofríos	Reacción de fotosensibilidad		Anafilaxia
<p><i>*En ensayos clínicos conjuntos, la incidencia de cefalea fue del 30,3% con Ectien XR frente al 31,3% con placebo.</i></p> <p><i>**Se han notificado casos de ideación suicida y de comportamientos suicidas durante el tratamiento con Ectien XR o inmediatamente después de la interrupción del tratamiento (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo.)</i></p>					

La interrupción de Ectien XR (particularmente cuando es repentina) conduce comúnmente a síntomas de retirada. Mareo, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblores, cefalea y síndrome gripal son las reacciones notificadas más comúnmente. Generalmente, estos acontecimientos son de leves a moderados y son autolimitados; sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves y/o prolongados. Por tanto se aconseja que cuando ya no se requiera tratamiento con venlafaxina, se lleve a cabo una interrupción gradual mediante reducción gradual de la dosis (ver secciones Posología y forma de administración y Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Pacientes pediátricos

En general, el perfil de reacciones adversas de Ectien XR (en ensayos clínicos controlados por placebo) en niños y adolescentes (edades de 6 a 17) fue similar al observado para los adultos. Al igual que con los adultos, se observó disminución del apetito, pérdida de peso, aumento de la tensión arterial y aumento del colesterol sérico (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

En los ensayos clínicos pediátricos se han observado reacciones adversas relacionadas con ideación suicida. Hubo también un aumento de los informes de hostilidad y, especialmente en el trastorno depresivo mayor.

Particularmente, se observaron las siguientes reacciones adversas en los pacientes pediátricos: dolor abdominal, agitación, dispepsia, equimosis, epistaxis y mialgia.

11.- Información Toxicológica:

Sobredosis:

En los estudios prelanzamiento, se registraron 14 casos de sobredosis en pacientes que recibían venlafaxina, solo o en combinación con otras drogas y/o alcohol. En la mayoría de los casos se estimó que las dosis utilizadas superaban varias veces la dosis terapéutica habitual. Se estimó que los tres pacientes que recibieron las dosis más altas ingirieron aproximadamente 6,75 g, 2,75 g y 2,5 g. El consecuente pico plasmático en los dos últimos pacientes fue de 6,24 y 2,35 mg/ml, respectivamente,

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ECTIEN XR CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 75 mg

y el pico plasmático de la O-demetilEctien XR fue de 3,37 y 1,3 mg/ml, respectivamente. Respecto del paciente que recibió 6,75 g de Ectien XR no se obtuvieron los niveles plasmáticos de venlafaxina. Los 14 pacientes se recuperaron sin secuelas. La mayoría de los pacientes no registraron síntomas. Entre los pacientes, el síntoma más predominante fue la somnolencia. El paciente que recibió 2,75 g de Ectien XR presentó convulsiones generalizadas y una prolongación del segmento QTc a 500 mseg. en comparación con los 405 mseg. que se registraba al iniciar el tratamiento. También se ha registrado taquicardia sinusal leve entre otros dos pacientes.

Tratamiento

Se deberán tomar las medidas habituales para el tratamiento de la sobredosis con antidepresivos. Deberá asegurarse una buena aireación, oxigenación y ventilación. Se recomienda controlar el ritmo cardíaco y los signos vitales. También se recomienda tomar medidas sintomáticas y de mantenimiento. Deberá considerarse la utilización de carbón activado, la inducción de vómitos o el lavado gástrico. Dado el amplio volumen de distribución del clorhidrato de venlafaxina, no es probable que la diuresis forzada, la diálisis, la hemoperfusión y la exanguíneo transfusión resulten de utilidad. No se conocen antídotos específicos de la venlafaxina. En el tratamiento de la sobredosis, deberá considerarse la posibilidad de que el paciente haya ingerido más de una droga. También deberá considerarse, para el tratamiento de la sobredosis, la necesidad de contactarse con algún centro de toxicología **o concurrir al Hospital mas cercano.**

12.- Bibliografía:

- CCSI: Company Core Safety Information N° 462/03/10/10 Venlafaxine. Teva Group.
- The Merck Index 14th.Ed. 2006
- AHFS DRUGS INFORMATION 2007

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**